

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平6-509647

第6部門第1区分

(43)公表日 平成6年(1994)10月27日

(51)Int.Cl.⁵
G 0 1 N 35/04
33/543
識別記号
B 7370-2 J
5 3 1 9217-2 J
庁内整理番号
F I

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁)

(21)出願番号 特願平5-503602
(86)(22)出願日 平成4年(1992)7月24日
(85)翻訳文提出日 平成6年(1994)1月26日
(86)国際出願番号 P C T / U S 9 2 / 0 6 0 5 8
(87)国際公開番号 W O 9 3 / 0 3 3 8 3
(87)国際公開日 平成5年(1993)2月18日
(31)優先権主張番号 7 3 6 , 1 5 7
(32)優先日 1991年7月26日
(33)優先権主張国 米国 (U S)
(81)指定国 E P (A T , B E , C H , D E ,
D K , E S , F R , G B , G R , I T , L U , M C , N
L , S E) , C A , J P

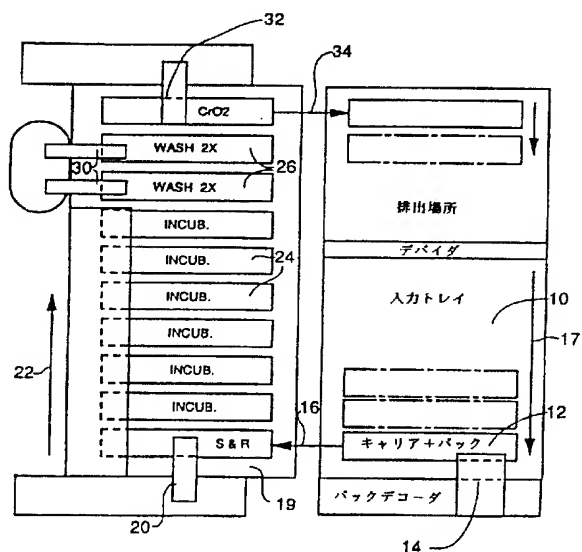
(71)出願人 イー・アイ・デュボン・ドウ・ヌムール・
アンド・カンパニー
アメリカ合衆国 19898 デラウェア州
ウィルミントン マーケット ストリート
1007
(72)発明者 バーコヴィッチ, ロバート, アンソニー
アメリカ合衆国 19711 デラウェア州
ニューアーク マルベリー ロード 106
(72)発明者 リプスコウム, ジェイムズ, エイチ.
アメリカ合衆国 19348 ペンシルバニア
州 ケネット スクウェア デイアー バ
ス 53-ビー
(74)代理人 弁理士 谷 義一 (外 1 名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫検定処理のためのマルチリニア自動装置

(57)【要約】

固体サポートを使用して試料の免疫検定物を処理する自動マルチリニア装置である。本装置はコンパクト化されたシステムであり、直線運動を利用してキャリア保持試料を実時間方式で処理し、その間にシステムの入力と出力をランダム方式でオペレーションできるようにする。



請求の範囲

1. 検定物は結合相と自由相をもち、結合相は固体サポートに結合されている、固体サポートを使用している試料の免疫検定処理のための自動マルチリニア装置であって、

インレット室と、

前記インレット室に置かれており、各々が試料、回転可能に装着された反応槽、磁場に反応する磁性粒子、試薬、および反応生成物容器を保持している複数のキャリアと、

前記インレット室にほぼ平行の処理室と、

前記キャリアを第1の方向にインレット室の一端側へ向かって直線的に移送する第1手段と、前記キャリアを第1の方向に交差する第2の方向に前記インレット室の一端側から前記処理室の一端側へ向かって直線的に順次に移送する第2手段と、

前記処理室の一端側に置かれた前記各キャリアに作用して、該各キャリアの試料および試薬をキャリアの反応槽へ送り込むための第1転送手段と、

前記キャリアを第1の方向とは反対で、第1の方向にほぼ平行する第3の方向に複数の処理位置へ向かって直線的に順次に移送する第3手段と、

前記各キャリアの前記反応槽の下部を傾けることによって少なくとも1つの処理室に滴流を引き起こすた

めの手段と、

少なくとも1つの処理位置に置かれていて、前記各キャリアの反応槽から液体を除去し、液体を別の液体に置換するための洗浄手段と、

各洗浄手段位置に置かれていて、液体の除去前に磁場を前記各キャリア反応槽に印加するためのマグネット手段と、

最後の順番の処理位置に置かれていて、前記各キャリアの前記反応槽の内容物をその容器へ転送するための第2転送手段と、

前記各キャリアを第3の方向に交差して処理室からインレット室の他端側へ移送する第4手段と、

前記各キャリアを第1の方向にほぼ平行する方向に前記インレット室から移送して貯蔵しておくための第5手段とを備えたことを特徴とする自動マルチリニア装置。

2. 前記各キャリアはそのキャリアの底部に位置する少なくとも対の受け部を備え、前記第2手段は第2の方向に下方に屈曲可能な対のスプリング装着ピンを備え、該第2手段を第2の方向とは反対の方向に移動させて、各対の受け部に係合し、前記各キャリアを第2の方向に移送させることを可能にしたことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

とを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

8. 処理位置を実質的に包み囲むように構成されたサーマル室をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

9. 前記第3手段は、複数のキャリア受け部の各々と係合するように構成された対の固定ピンと、対の固定ピンの各々を持ち上げて前記受け部と係合させ、前記キャリアのある処理位置を移動させ、対の固定ピンの各々を下方に下げて前記受け部から引き離すようにする直線移送手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

10. 前記処理位置を実質的に包み囲むように構成されたサーマル室をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

11. 前記第3手段は、複数のキャリア受け部の各々と係合するように構成された対の固定ピンと、対の固定ピンの各々を持ち上げて前記受け部と係合させて、前記キャリアのある処理位置を移動させ、対の固定ピンの各々を下方に下げて前記受け部から引き離すようにする直線移送手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

3. 前記キャリアは、フレキシブル材で裏打ちされた取付けオリフィスが形成され、前記反応槽の上部がオリフィス内に位置して下端が傾斜可能になっていることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

4. 前記処理位置を実質的に包み囲むように構成されたサーマル室をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

5. 前記第3手段は、複数のキャリア受け部の各々と係合するように構成された対の固定ピンと、対の固定ピンの各々を持ち上げて前記受け部と係合させて、前記キャリアのある処理位置を移動させ、対の固定ピンの各々を下方に下げて前記受け部から引き離すようにする直線移送手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

6. 前記マグネット手段はマグネットと、前記反応槽の側壁に当接することにより、磁場を粒子に印加するための手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

7. 前記キャリアは、フレキシブル材で裏打ちされた取付けオリフィスが形成され、前記反応槽の上部がオリフィス内に位置して下端が傾斜可能になっているこ

12. 前記第3手段は、複数のキャリア受け部の各々と係合するように構成された対の固定ピンと、対の固定ピンの各々を持ち上げて前記受け部と係合させて、前記キャリアのある処理位置を移動させ、対の固定ピンの各々を下方に下げて前記受け部から引き離すようにする直線移送手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

13. 前記処理位置を実質的に包み囲むように構成されたサーマル室をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

14. 前記マグネット手段はマグネットと、前記反応槽の側壁に当接することにより、磁場を粒子に印加するための手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

15. 前記マグネット手段はマグネットと、前記反応槽の側壁に当接することにより、磁場を粒子に印加するための手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

16. 前記第3手段は、複数のキャリア受け部の各々と係合するように構成された対の固定ピンと、対の固定ピンの各々を持ち上げて前記受け部と係合させて、前

記キャリアのある処理位置を移動させ、対の固定ピンの各々を下方に下げて前記受け部から引き離すようにする直線移送手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

17. 前記各キャリアはそのキャリアの底部に位置する少なくとも対の受け部を備え、前記第2手段は第2の方向に下方に折り畳み可能な対のスプリング装着ピンを備え、該第2手段を第2の方向とは反対の方向に移動させて、各対の受け部に突き当たって、各キャリアを第2の方向に移送させることを可能にしたことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

18. 前記第4手段は、第3の方向に折り畳み可能な対のスプリング装着ピンを備え、前記第2手段を第3の方向とは反対の方向に移動させて、各対の受け部に係合し、前記各キャリアを第2の方向に移送させることを可能にしたことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

19. 前記各キャリアはそのキャリアの底部に位置する少なくとも対の受け部を備え、前記第2手段は第2の方向に下方に折り畳み可能な対のスプリング装着ピンを備え、該第2手段を第2の方向とは反対の方向に移動させて、各対の受け部に係合し、前記各キャリアを

第2の方向に移送させることを可能にしたことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

20. 前記処理位置を実質的に包み囲むように構成されたサーマル室をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

21. 前記第3手段は、複数のキャリア受け部の各々と係合するように構成された対の固定ピンと、対の固定ピンの各々を持ち上げて前記受け部と係合させて、前記キャリアのある処理位置を移動させ、対の固定ピンの各々を下方に下げて前記受け部から引き離すようにする直線移送手段とを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

明 細 書

免疫検定処理のためのマルチリニア自動装置

関連特許出願

本明細書に開示されている主題は、以下の米国特許出願（係属中）に開示され、クレームの対象となっているものである。

- (1) 「磁気固相試薬を自動処理する方法および装置」
(1988年8月10日出願、出願番号07/230,449
(IP-0754)
- (2) 「試料の自動分析試験を実施する方法および装置」
(1988年8月26日出願、出願番号07/737,119
(IP-0751)
- (3) 「渦流ミキサ・ドライブ」
(1991年7月26日出願、出願番号07/736,177 (IP-0801)
- (4) 「キャリア・デバイス」
(1991年7月26日出願、出願番号07/736,155 (IP-0911)

発明の分野

本発明は液体試料を分析するための自動化装置に関し、具体的には、抗体、抗原および各種たんぱく質（癌マーカおよびホルモンを含む）を含む種々の物質

が生体試料中に存在することを定量的に分析するために試料を処理する装置に関するものである。

なお、本明細書の記述は本件出願の優先権の基礎たる米国特許出願第07/736,157号(1991年7月25日出願)の明細書の記載に基づくものであって、当該米国特許出願の番号を参照することによって当該米国特許出願の明細書の記載内容が本明細書の一部分を構成するものとする。

発明の背景

異質免疫検定(heterogeneous immunoassay)は、典型的には固体サポート(solid support)、好ましくは、磁性粒子から形成される固体サポートを使用して行われている。この目的のために特に好ましいとされているサポートは、米国特許第4,661,408号(E. I. du Pont de Nemours & Co.社に譲渡)に記載されている。この特許によれば、上記免疫検定において固定サポートとして使用するのに有利な磁気特性を有する二酸化クロム粒子(chromium dioxide particles)が開示されている。

磁気反応粒子を使用して生体活性物質の分離を行うという考え方は従来から公知である(Hedin, C. G., Biotech. Bioeng. Symp. No.3 (1972) 173-174. Robinson, P. J., et al., Biotech. Bioeng. (1973)

る。

低残留磁気と有利な表面構造—磁気分離/分散サイクルの反復化を可能にする。磁場における高速分離。捕獲能力を高める高表面積。試薬保存寿命を最大にする高安定粒子。

免疫検定には、問題が1つある。それは、自由成分(free component)の除去に続いて、結合成分(bound component)を含んでいる固体サポートの洗浄を繰返し行う必要があることである。この手順は、手作業で行う場合でも特に困難である。これは、特に、自動洗浄手順が免疫検定を実行する能力を備えた自動計測装置に組み込まれているときに問題となる。代表例として、この種の免疫検定物の浄化で要求されることは、かかる洗浄のあとに残留している結合成分が、オリジナル試料/共役マトリックスの20ppmを越えてはならないことである。このためには、複数の洗浄ステーションの使用が必要であり、かかる複数の洗浄ステーションを設けることにより、自動測定装置でこれを行うことが可能である。しかし、複数の洗浄ステーションを個別に動作させるために必要な複数の機械的機構および洗浄ステーション自体に必要な機械的機構は非常に高価になる。

異質免疫検定法には、基本的に2種類ある。すなわち、競争免疫検定(competitive immunoassay)とサンドイッチ免疫検定(sandwich immunoassay)である。競

争免疫検定では、第1試薬に含まれる抗原に対する抗体は派生した磁性粒子(derivatized magnetic particles)に付着されて、固相(solid state)を形成する。タグ(放射性分子、蛍光分子、または酵素を含む測定可能な実体(entity))に付着された抗原からなる第2試薬および患者の試料は、試験管の中で固相と混合される。患者の抗原がないときは、抗原-タグのはば50%が磁気固相の抗体と結合される。患者の抗原が存在するときは、抗体の一部は患者の抗原で満たされ、タグ抗原には利用できない。その結果、患者の抗原量を増加していくと、タグ抗原量が減少していくことになる。

(Dunhill, P., et al., Biotech. Bioeng. (1974)

10, 987-990. Horisberger, M., Biotech. Bioeng. (1976) 18, 1647-1651)。

上記を改良した別の磁気反応粒子として、米国特許出願第4,197,337号(Mansfield 他)に記載されているものがある。これらの粒子は、磁性物質が埋め込まれている多孔質ガラス微粒子である。これにより、粒子に高表面積、不活性、および超常磁性に近い特性をもたせている。この高表面積は反応速度を高速化するのに有利であり、個々の粒子の容量を向上している。実質的に超常磁性であることは、基本的に、磁場から離れたとき、粒子が多くの磁気記憶を保持しないこと、つまり、残磁性がないことを意味する。このことは、粒子が再分散する能力に影響を与えることなく、粒子を磁場によって繰返しその環境から分離できることを意味する。これは、複数の洗浄ステップに反復的分離および再分散を必要とするようなサンドイッチ免疫検定(sandwich immunoassay)において有利である。

上記Du Pont 特許に記載されている保護CrO₂粒子は異質免疫検定において特に有利である、いくつかの特性を備えている。その特性を示すと、次のとおりであ

る。競争免疫検定では、第1試薬に含まれる抗原に対する抗体は派生した磁性粒子(derivatized magnetic particles)に付着されて、固相(solid state)を形成する。タグ(放射性分子、蛍光分子、または酵素を含む測定可能な実体(entity))に付着された抗原からなる第2試薬および患者の試料は、試験管の中で固相と混合される。患者の抗原がないときは、抗原-タグのはば50%が磁気固相の抗体と結合される。患者の抗原が存在するときは、抗体の一部は患者の抗原で満たされ、タグ抗原には利用できない。その結果、患者の抗原量を増加していくと、タグ抗原量が減少していくことになる。このことから、患者の抗原量とタグ抗原量との関係を示す基準チャートを作ることが可能である。分離ステージと洗浄ステージは、自由タグまたは結合タグを測定する必要があるためであり、添加された総タグを測定するためではない。磁性粒子は、結合タグと一緒に粒子を形成して、試験管のそばにあるペレットに入れることによって、この分離を容易にする。このあと、自由タグは、例えば、吸引によって取り除くことができる。自由タグの分離と除去が終わると、次に、別の試薬が添加され、結合タグ量の測定を可能にする。代表的なケースでは、タグに酵素が使用されるので、添加された試薬が酵素の基盤となって、抗体に結合されたタグ量の測定を可能にしている。

代表的なサンドイッチ免疫検定では、抗原に対する

抗体は磁性粒子に付着されている。これは、試料に含まれる患者の抗原量に比べて、高濃度である。患者の抗原は磁性粒子上の抗体によって捕獲され、そのあと、粒子（および捕獲された患者抗原）は試料に含まれる干渉物質 (interfering substances) から分離される。これに、付着タグと一緒に第2抗体を含んでいる第2試薬が添加される。この第2抗体は、磁性粒子上の第1抗体によって捕獲された患者抗原に付着し、その結果、サンドイッチが形成され、第2抗体タグは抗原によって磁性粒子上の第1抗体に堅固に固定されることになる。この時点で、上述したように磁気分離を行うと、第2試薬の余剰タグは吸引によって除去されているので、患者抗原に比例している結合タグを検定することが可能になる。

磁性粒子は、自由タグを結合タグから即時に分離できるので、異質免疫検定において固体サポートとして利用すると、特に好都合である。磁性粒子を固体サポートとして使用する、この種の免疫検定は、例えば、米国特許第4,661,408号 (Lau 他)、米国特許第4,628,037号 (Chagnon 他)、米国特許第4,672,040号 (Josephson)、および米国特許第4,698,302号 (Whitehead 他) に記載されている。これらの特許のいずれにおいても、その方法には分離装置が開示されているが、そのような装置として、Corning Medical, Corning Glass Works (Medford, Mass) から提供され

ているものがある。これらの手操作による方法は相対的に遅く、手操作による相当の熟練度を必要とし、高価で相対的に強力なマグネットを必要とし、特に、サンドイッチ型異質免疫検定で要求される純度で分離を行うためには、余分の時間が必要になるという欠点がある。

現在では、多数の自動臨床分析型測定装置が市販されている。これらの代表的なものとして、E. I. du Pont de Nemours & Co. (Wilmington, Delaware) 社からaca(登録商標)の名称で販売されている自動臨床分析装置がある。この装置では、試料を処理するために培養器が使用されている。この培養器はベルトまたはチェーン形体になっており、試料がバック内で試薬と混合され、その種々成分が分析されるようになっていく。この装置は多くの目的でかなりの成果をあげているが、それでも、最近に開発された高感度の免疫検定で要求される汎用性を備えていない。

その他に、試料の分析に利用できる分析装置としては、例えば、米国特許第4,315,891号 (Olympus Optical Company に譲渡) に記載されているものがある。この特許はベルトまたはチェーン型培養器を開示しており、単一の反応ラインが設けられ、反応槽が反応ライン上を1ステップずつ搬送されるようになっている。試料と試薬は反応ライン上を移動している間に反応槽に供給され、試験液体を得ている。この試験液

体は光学測定分析の対象となる。この装置によれば、インタリーブ処理 (interleaving processing) することにより、試料について複数のテストを行うことが可能であるが、残念ながら、異質免疫検定で要求される正確な洗浄を行うための機能を備えていない。また、この装置には、相対的に大きなスペースが必要である。

別の自動分析装置としては、米国特許第4,459,265号 (Cliniconに譲渡) に記載されているものがある。この装置は、1ステップずつ回転可能な円板を備えている。この装置によれば、その周縁に複数の反応チューブが載置され、複数の試薬供給ステーションがその周縁の回りの各所に配置されている。複数のステーションを使用しているため、この装置には、複数の異なるテスト手法を実行する汎用性があるが、この装置の場合も、より高感度の異質免疫検定で要求される洗浄を行う機能を備えていない。

上述した装置の多くは円形トレイを使用している。この円形トレイを回転させて、反応槽中で、試料および試薬を供給し、そこで培養し、磁性粒子を洗浄し、その他を行うために必要とするランダム・アクセスを可能にする。この結果、必要とするスペースが大きくなり、ほかの場合には、望ましいことであるが、必要とする計器類が大型化することになる。また、この種の計器では、処理すべき試料を、免疫検定システムの

実時間に合わせてランダムにアクセスする必要がある。

発明の概要

磁性粒子、つまり、磁場に反応する粒子を使用する検定を含めて、免疫検定を行う従来装置の上述した問題の多くは、本発明の装置を使用すると解決される。本発明の装置によれば、かかる磁性粒子を使用して免疫検定物を処理することが可能であり、しかも、装置はコンパクト化されている。

本発明は、固体サポートを使用して試料の免疫検定物を処理するための自動マルチニア装置を提供し、検定物は結合相と自由相をもち、結合相は固体サポートと結合されている。本発明の装置は、インレット室と、インレット室内に配置され、各々が試料を保持している複数のキャリアと、回転可能に装着された反応槽と、磁場に反応する磁性粒子と、試薬と、反応生成物容器と、インレット室にほぼ平行の処理室と、キャリアをインレット室の一端に向かって第1の方向に直線的に移送する第1手段と、キャリアをインレット室の一端側から処理室の一端側に向かって、第1の方向に交差する第2の方向に直線的に順次に移送する第2手段と、処理室の一端側で各キャリアに作用して、各キャリア試料および試薬をキャリアの反応槽に送り込

むための第1転送手段と、キャリアを第1の方向とは反対で、第1の方向にほぼ平行の第3の方向に、複数の処理位置に向かって直線的に順次に移送する第3手段と、各キャリア反応槽の下部を傾ける(nutate)ことによって少なくとも1つの処理位置で渦流を発生する手段と、少なくとも1つの処理位置に設けられ、液体を各キャリアの反応槽から除去し、該液体を別の液体に置き換えるための洗浄手段と、各洗浄手段に設けられ、液体の除去に先立って磁場を各キャリア反応槽に印加するためのマグネット手段と、最後の順次処理位置に設けられ、各キャリアの反応槽の内容物をその容器に転送するための第2転送手段と、各キャリアを処理室からインレット室の他端側に向かって、第3の方向に交差する方向に移送する第4手段、各キャリアをインレット室の他端側から第1方向にほぼ平行の方向に移送して貯蔵するための第5手段とを備えている。

本発明の好適実施例によれば、各キャリアはその底部に設けられた少なくとも1対の受け部(receptacle)を装備し、第2手段は第2の方向に下方に屈曲可能(foldable)な対のスプリング装着ピンを備えている。これにより、第2手段は第2方向と反対の方向に移動して、各対の受け部に係合し、各キャリアを第2方向に移送することを可能にしている。

本発明の別実施例によれば、第3手段は複数のキャ

リア受け部の各々に係合するための対の固定ピンと、対の固定ピンの各々を容器に係合させてキャリアのある処理位置に移動するために持ち上げ、対の固定ピンを容器から離すために下降させるための直線移送手段とを含んでいる。

本発明のさらに別実施例によれば、マグネット手段はマグネットと、マグネットを反応槽の側壁に当接するように移動することによって、磁場を粒子に印加するための手段とを含んでいる。

本発明の装置によれば、装置を異質免疫検定で使用することが可能であり、必要とするスペースはわずかで済み、しかも、実時間の免疫検定プロセスにランダムにアクセスすることが可能である。

図面の簡単な説明

以下に説明する図面は本発明の理解を容易にするために添付されたものであるが、図面において、類似部品または要素は、類似の参照符号を付けて示されている。

第1図は、本発明に従って磁性粒子を固体サポートとして使用して、試料の免疫検定物を処理するための自動マルチリニア装置を示すブロック図である。

第2図は、本発明に従って構築された第1図の自動マルチリニア装置を示す斜視図である。

好適実施例の詳細な説明

第1図は、本発明の装置が採用されている分析装置(アナライザ)を示すブロック図である。分析装置には入力またはインレット室10があり、そこに複数のキャリア12が保持されている。各キャリア12は処理すべき試料の試料ホルダを、フレキシブルに取り付けられた反応槽内で保持している。反応槽内には、磁性粒子、つまり、磁場に反応する粒子が、免疫検定を行うための試薬と一緒に置かれている。キャリアは、取外し可能な透明容器も保持し、この透明容器は処理される免疫検定物反応を測定するための他の測定装置内に挿入可能になっている。オプティカル・デコーダ14がインレット室の下部の位置(図中の)に設けられ、キャリアの試料ホルダ上のコードをデコードするようになっている。このコードから、どのようなテストを行うべきかが判別され、分析装置が正しく作動するようにしている。

第1移送手段18はキャリア12を直線的に第1の方向に移動させ、キャリアをデコーダ14に当接させる。デコードされると、シャトル機構(shuttle mechanism)は、キャリアを第1の方向に直交する第2の方向に直線的に、インレット室の一端から処理室19の一端に向かって移送する。処理室19はインレット室にほぼ平行になっており、その位置は、処理装置全体が占有する

第3図は、第2図に示す装置の平面図であり、装置の内部が見えるように一部を破切して示している。

第4図は、第3図の4-4に沿って断面して本発明の装置を示す側面図である。

第5図は、第3図の5-5に沿って、本発明のキャリアの位置前進機構による直線位置を示す断面図である。

第6図は、第3図の6-6に沿って、本発明の反応槽に渦流を引き起こすために使用されるミキサを示す断面図である。

第7図は、第3図の7-7に沿って、本発明の洗浄ステーションを示す断面図である。

第8図は、第3図の8-8に沿って、キャリアを推進する機構を示す断面図である。

第9図は、本発明で使用するキャリアの特徴を示す分解図である。

第10図は、第9図の10-10断面図である。

第11図は、第9図の11-11断面図である。

第12図は、反応槽での試料処理中に起こる流体の流れを示す液体流れ図である。

第13図～第13図は、本発明の装置を動作させるために使用されるソフトウェアを示すフローチャートである。

スペースを最小化するようになっている。ブロック20で示す第1転送手段(translator)は各キャリア12に作用して、各キャリアの試料および試薬をキャリアの反応槽内に送り込むものである。移送機構22は、キャリア12を第1の方向とは反対で、第1の方向にほぼ平行の第3の方向に直線的に、複数の処理位置24へ順次に移送する。第2、第4および第6処理位置24には、各キャリアの反応槽に渦流を引き起こす手段が設けられている。第8および第9処理位置には、各キャリア反応槽から液体を取り除き、該液体を別の液体に置き換えるための洗浄手段26が設けられている。転送手段30が各洗浄位置に設けられ、液体の除去に先立って磁場を各キャリア反応槽に印加して、磁性粒子を反応槽の壁に押し付けるようになっている。

最後に、最後の処理ステーションに設けられた第2転送手段32は、各キャリアの反応槽の内容物を分析が行われるまで貯蔵するためにその容器内に送り込む。第4移送手段34は各キャリア12を第3の方向に直交する方向に、処理室からインレット室の他端に送り返すものである。最後に、第5手段36は、各キャリア12をインレット室の他端から第1の方向にほぼ平行の方向に移送するように動作して貯蔵しておくためのものである。貯蔵したあと、各キャリア12は自由に取り外すことができるので、容器をそこから取り除いて、分析目的のために、例えば、E. I. du Pont de Nemours &

Co. (Wilmington, DE) からaca (登録商標) 臨床分析装置などの、適当な分析装置に挿入することができる。

以上の説明から理解されるように、本発明のマルチリニア装置によれば、スペースが大幅に節減され、しかも、試料を実時間で分析するという処理装置の要求に合わせて装置をランダムに動作させることが可能である。つまり、試料をシステムに投入し、試料をシステムから取り除くことを、必要に応じてランダムに行うことを可能にする。

第2図は、第1図に示した測定装置を、機能面からとらえて示す図である。第2図に示すように、インレット室10、キャリア12、第1移送機構16、検出器14、処理室19、および直線運動移送機構22が設けられている。この測定装置は、ボックス部分500(第3図)に収容されているのが代表的であるが、以下で説明するように、システムの動作を制御する電子回路とソフトウェアを含んでいる。

第3図～第12図は、第1図と第2図に図示のシステムの詳細を示す図である。これらの図に示すように、第1移送手段またはキャリア・ドライブ17はモータ54で作動するスプリング装着ベルト152によって駆動されるように接続されている。キャリア・ドライブ17は、その動作時にガイド・バー156によって案内される。第1移送機構16(第4図)は対のピン60を備え、

ピンは第1の方向に、つまり、キャリア12をインレット室10から処理室19へ移動するために必要な方向に折り曲がるように、スプリングが装着されている。ピン60自体は、バー65および移動力を供給する駆動ベルト66で支持されるように取り付けられたブラケット62上に取り付けられている。駆動ベルト66はモータ68によって駆動される。

動作時には、第1移送機構16のピン60は、第1の方向とは反対の右へ(図中)移動し、この移動は各キャリアの底部に形成された受け部70に係合するまで行われる。このように係合したあと、移送機構の移動が第1の方向に移動するように反転されると、係合したキャリア12は第1の方向に向かって左へ(図中)移動して処理室に入ることになる。

処理室19はブラットフォーム67を備え、その上に複数のピン18が複数の処理位置の各々の間隔で配設されている。この実施例では、処理位置は総計10箇所であるが、その間に、反応槽内の試薬および試料が培養され、洗浄され、そのあと別の処理のために排出される。ブラットフォーム67は直線運動で移動して、矢印70で示す方向に向かって、ある処理位置から次の処理位置へ間隔を置いて移動するようになっている。各位置への移動が行われると、ブラットフォーム66は矢印73と点線のピン18(第5図)で示すように下方に移動して、複数のキャリアから切り離される。次に、ブ

ラットフォーム67は矢印70(第3図)とは反対の逆方向に移動して、次の処理位置まで達してから、矢印69と点線のピン18(第5図)で示すように持ち上げられて、その前に置かれた各処理位置のキャリアのピンと係合する。このようにして、キャリアはある処理位置から次の処理位置へ、さらに次の処理位置へとといったように、小刻みに移動していく。キャリア12が各処理位置へ移動するとき、どの場合も、反応槽100は沈殿する傾向のある磁性粒子を収容しているの、ときどき磁性粒子に渦流を引き起こして磁性粒子を懸濁させる必要がある。これは、第6図に示す処理位置2、4、6、8、9および10に置かれたミキサによって行われる。反応槽を保持するためのキャリア12は第9図～第11図に詳しく示されている。

第9図、第10図および第11図は、第1図のキャリア12の1つを示す分解断面図である。図に示すように、このキャリアは対の側壁52が画成されている中空モールド成型ハウジング250、トップ・プレート258、およびベース・サポート260から構成されている。ドライブ・バー240は側壁252間の下部に位置し、例えば、接着剤(glueing)によってベース・プレートに固着されている。このバーは、その受け部ドライブ・ピンがバー240、従ってキャリアも位置付けるのを容易にする受け部を具備している。ハウジングはポリスルフォン(polysulfone)で形成できるが、剛性、強度、

および化学的不活性をもつ適当なエンジニアリング・プラスチックならば、他のどの材料で形成することも可能である。仕切り(partition) 254 が前面側壁(図中)に連結されており、この仕切りはトップ258と一緒にあって、分析バック262または分析バック264のトップ・フレームを受け入れる働きをする。なお、分析バックはE. I. du Pont de Nemours & Co. (米国Wilmington, Delaware) から販売されているaca(登録商標)自動臨床分析装置で使用されているaca(登録商標)バックと同じものが使用できるが、これを使用することが好ましい。aca(登録商標)バックはその上面に識別証印(indicia)266が付いており、これは適当なセンサで読み取ってどのテストを実施するかを判別することができる。また、このバックはオリフィス270をもつ隔壁68を備えている。このオリフィスは、物質をプラスチック・バック72内に挿入するために使用される。aca(登録商標)バックは周知であるので、詳しい説明は省略する。

どの場合も、仕切り254とトップ258と一緒にあって、オリフィス256を形成している。このオリフィスはaca(登録商標)バック262のトップ・メンバを受け入れて、そのトップ・メンバがプラスチック材で形成されている下側バック272と共にキャリア内に挿入されるようになっている。下側バックは2つの壁252の間を滑り込むようになっている。キャリア250のトッ

102 がその上部に設けられている。

反応槽ホルダ90は、サーマル室(thermal chamber) 59内に置くことも可能であり、その場合は、本発明に従って構築され、第6図の断面図にその詳細が示されている自動ドライブ装置104によって駆動または傾斜(nutate)される。このドライブ装置はサーマル室59の底部に取り付けられ、反応槽ホルダ90に、ライン306(第9図)で示すように双方向運動を伝えると共に、ライン108で示すように回転運動を伝える。このドライブ装置の動力は、ドライブ装置104に回転運動を伝える単一の双方向ドライブ・モータ110から与えられる。この自動ドライブ装置は、ミキシング・プレートの長手方向の軸から離れた周縁に隣接する位置にピン96があるミキシング・シリンダまたはプレートを、持ち上げることによって、反応槽ホルダ90に当接する。言い換えれば、ピン96はミキシング槽90の下端に突き当たって、ミキシング・シリンダ110を取り付けている軸に対して偏心した位置になるようになっている。次に、装置はプレートを回転させ、槽の係合端を旋回運動させる。槽が2自由回転方向に自由になるように槽を制御すれば、反応槽ホルダ90の内容物は渦流または旋回流を引き起して混合される。ミキシング・シリンダ110をスピンさせているドライブを逆転させると、槽の旋回は停止し、シリンダを下に降ろすので、ピン96は反応槽ホルダ90から離れることになる。

ブは、さらに縦長のカップ状部材276を備えており、この部材は貯蔵容器280を収容した取外し可能試料貯蔵槽278を受け入れるようになっている。試料貯蔵槽278は適当なモールド成型グリップ282によって開口276内に定位置に保持されている。開口289へのアクセスを制御する取付け具84を試料ホルダ278に設けることも可能である。

キャリア250を完成するために、トップ・メンバ258の端部に、反応槽ホルダ90を保持するための下向きフランジ288をもつオリフィス286を設けることが可能である。フランジ288は内側が凹面になってソケット形状になっている。このソケットは、ボール・ソケット・ジョイントのように、反応槽90の球板状トップと相殺し合う。反応槽ホルダ90の下部は、第6図に示すように、逆くぼみまたは受け部92をもつ形状になっており、その上端には、下述するように、ドライブ・メンバからピン96を受け入れるための穴94が設けられている。

本発明の別実施例によれば、反応槽ホルダ90は反応槽自体にすることが可能であるが、長期の安定性と信頼性を保持するために、ホルダを使用することが好ましい。チューブ・ホルダとしての反応槽90が反応槽100を受け入れる構成になっている場合は、反応槽には、例えば、免疫検定プロセスで使用されるのが代表的である反応試薬を保持しておくための同心状の室

ドライブ104は円筒ハウジングまたはベース120を有し、ベース120には、ベアリング124を取り付けるための内部フランジ122が設けられ、ベアリングにはナット126が取り付けられている。ナット126の下端(図中)は円筒形状になっており、ナットに通すねじ128を受け入れるように中空になっている。ねじの上端には、ミキシング・シリンダ110を形成する縦長円筒形ミキサが形成され、そこには上述したように、偏心ピン96が取り付けられている。ねじ128の下端には、ロックナットまたはディスク130があり、これはその下端に突き当たって、ナット126に挿入されたねじ128の上方移動を制限している。

ミキシング・シリンダの回転は、図面には、その一部だけが示されている板スプリング型クランプ132によって阻止されている。このクランプはミキシング・シリンダ110の周縁と係合して、シリンダがある角度まで回転するのを阻止している。板スプリング132はハウジング120に装着されている。ナット126の下部は、モータ110からのドライブ・ベルト131を受け入れるように、その形状がドライブ・プーリー134の形体になっている(第2図)。

この自動装置は、プーリ134に連結されたドライブ・ベルトでナット126を回転させることによって機能する。ベースに取り付けられた板スプリング132は円筒形ミキシング・シリンダ110の外徑を引っ張ることによって、ねじおよびミキシング・シリンダに対して回転クラッチの働きをする。ナットをこのように回転させると、クラッチはねじが回転するのを阻止するので、その代わりに、ねじはミキシング・シリンダ110を上昇させる。この上昇は、ねじの下端のディスク130によってそれ以上の上昇が阻止されるまで続けられる。この時点で、クラッチが外れるので、ナット126、ネジ128、ミキシング・シリンダ110およびディスク130と一緒に回転できるように可能になる。この時点までに、ピン96が上昇して（破線133）、凹部、最終的にはミキシング槽ホルダ90のボア94に入り込んでいる。

この係合は、ねじがその行程の上部まで達すると完了し、そのあとピン96が偏心運動すると、ミキシング槽ホルダの底部が破線134で示すように回転するので、ミキシング槽に渦流が発生することになる。ナットの回転を逆にすると、上記シーケンスが繰り返されるが、反対の方向に行われる。つまり、ねじ128はフランジ122に突き当たるまで下方に移動する。

以上から明らかなように、本発明には次のような利点がある。つまり、本発明は、少数の安価な部品で機

能する。1つの駆動モータでミキシング・シリンダのリフトとスピンを行うことができる。デバイスは任意の数の重複するデバイスと一緒に使用することができる。ミキシング槽ホルダまたはミキシング槽の底部に緩やかに係合するので、槽の内容物がこぼれることがない。さらに、ピン96の穴やボア94への係合は、槽の1つが正しい位置にない場合であっても、非常に確実に信頼性の高いドライブによって行われる。

直線的に小刻みに前進させる機構の詳細を示したのが第5図である。第5図に示すように、プラットフォーム67はその一方の端がリニア・スライド300に取り付けられている。リニア・スライド300はスプリング302によってプラットフォーム67を持ち上げるように付勢されている。また、リニア・スライド300はレバー・アーム304によって駆動され、レバー・アームはセンタ・ピボット306を中心にピボット回転し、下端308と一体にリンクしてカム・フォロア（カム従節子）の働きをし、モータ（図示せず）によって駆動されるカム310によって駆動される。カム310は、共通点308を上下動することによって、プラットフォーム67を同時に上下動するように偏心している。

同時に、プラットフォーム67は被駆動アーム312によって左右方向に移動するように接続され、被駆動アーム312の方は、点316でカムに連結しているスラ

スト・アーム314によって駆動され、カムが回転すると、点316がカムの偏心点に位置するようになっている。プラットフォームは左右方向に前後に移動する。

動作時には、リニア・プラットフォームはレバー・アーム312に作用するスラット・アーム314の運動によって駆動され、まず、図中の右方向へ移動し、キャリアをある位置から次の位置へ移動させるだけの距離を移動する。そのあと、共通点308に対するカム310の作用は、プラットフォームをスプリング302の作用によって下方に移動させ、ピン18がキャリア12の底部から外れるように行われる。この点は上述したように、破線18'で示されている。次に、プラットフォーム67は図中に矢印75で示すように左方向へ移動して、ピンを前方位置からキャリア12の次の後方位置へ移動させる。最後に、キャリアは矢印69とピンの運動18'で示すように再びリフトされ、次の先行位置に係合され、これらのキャリアも次のサイクルで前方に移動できるようにする。プラットフォーム全体は、サポート・バー320上を移動するように取り付けられている。

複数のミキサ170は、モータ172がプーリ126を駆動することによって駆動するベルト173によって駆動される。培養サイクルでは、第2、第4および第6位置に置かれたミキサ170を駆動するために1本のベル

トが使用されている。最初の6処理位置はすべてサーマル・ハウジング59内に収容されている。さらに、処理位置8と9に置かれたミキサ220も、モータ160で動作するベルト161によって駆動される。最終ミキサ192は位置10にも置かれている。これはモータ162とベルト164によって駆動される。サーマル・ハウジングは上述したように、操作位置1〜7だけを収容している。第1転送ユニット20は従来設計のロボット・システムであり、2自由度で、つまり、X方向とZ方向にブローブを操作する。第1転送ユニット20はブローブを備え、ブローブは第12図を参照して説明するように動作して、試料をキャップ80からミキシング槽100に送り込み、試薬をミキシング槽の外側同心位置102からミキシング槽自体に送り込む。これに関連して上述したように、ミキシング槽100は上述した構成のミキシング槽ホルダ90内に収容され、その下端で傾く(nutate)ようになっている。

洗浄位置8と9において、洗浄手段はZ方向だけに移動する転送ユニット410(第7図)を備え、同軸(concentric)404をもつブローブ400を駆動して流体を反応槽100から吸引し、クリーンな洗浄液を導入するようになっている。ニードルは適当な同軸チューブ408を介して蠕動ポンプ(peristaltic pump)168(第12図)に連結されている。符号410で示す転送機構は従来型である。各洗浄位置には、ネオジウム(neodmium)

で作ることができる永久磁石412がレバー・アーム414に取り付けられ、レバー・アームはブリー・ドライブ418によってピボット点416を中心に作動する。ブリー422はDCギア・モータ421によって駆動され、永久磁石412を反応槽ホルダ90の近くまで移動させ、そのあと、図中に破線424で示すように永久磁石を反応槽ホルダ90から引き離す。これは、下述するように、磁性粒子を反応槽の側壁に引き付けることにより、吸引によって磁気を帯びた粒子が除去されないように動作する。

最終処理位置、つまり第10処理位置には、上述したものと同一従来設計の第2転送ユニット32が設けられ、X方向とZ方向の2自由度で移動するようになっている。この転送ユニット32は、処理された試料流体が反応槽100から抜き出され、移動してそのラバー隔壁270を通して流体容器272に注入されるような角度に位置している。

第3図に示すように、第3移送手段34は、前述した第1移送手段16と同一構造であるが、第1移送手段とは反対方向に動作する。この移送手段も屈曲可能ピン（図示せず）を具備し、このピンは、対のピンがその位置にあるキャリア12の下をスライドして、キャリア12の受け部に係合し、直立位置になることによってロックしてキャリアを処理室19からインレット室10へ移動することを可能にする。これが行われると、移送

手段の移動は反転され、屈曲可能ピンがキャリアの底部から外れて、逆に移動して処理室19内の別のキャリアと係合することになる。

最後に、第5移送手段36（第8図）は、完成した試料反応混合物を収めているキャリアを排出側に送り込むように移動させる働きをし、排出側から処理済み試料を取り出し、反応の結果を読み取るための測定装置へ転送することができる。液体フロー・システムは第12図に示されている。このシステムは、各種の液体が処理室内の複数の位置1、8、9および10でどのように反応槽100に供給されるかを示している。第1の位置は示されていないが、上述したように、この位置では、各々がエア・バブルによって分離された試料と試薬と水はキャリアと給水源450から引き出されて、第1位置にある反応槽へ供給される。この反応槽のあと、これらは処理室を通して処理される。

液体は、シリンジ型ポンプ452（第12図）を使用して処理される。このポンプはモータで駆動され、プロセス・コントローラ500によって作動するようになっている。蠕動ポンプ168は、(1) 流体を洗浄パッファ458から引き出し、(2) 廃液を廃液処理装置460へ送るためのものである。ロータリ・バルブ454を介して動作するシリンジ型ポンプ452は流体を再懸濁パッファ供給源464、水供給源450、およびブロー洗浄供給源466から取り出して、移送手段20および32へ送

るためのものである。

動作時には、試料、試薬および水を第1処理位置で受け取ると、反応混合物は位置2〜6で培養される。前述したように、位置2、4および6で渦流が引き起こされる。培養に続く、次の2ユニット8と9は洗浄室26内にある。この洗浄室内では、前述したように磁気が反応槽の側壁に印加され、磁性粒子が側壁に集中するようにしている。これにより、8と9の両位置にある反応槽の内容物は最初に液体がそこから排出され、廃液ボトル460へ送られる。そのあと、新鮮な洗浄パッファが洗浄パッファ源458から導入される。

洗浄ステーションを通過したあと、キャリアは位置10に到着する。この位置では、反応槽はほぼ乾燥した状態で到着するので、懸濁パッファ464を反応槽に追加することができる。そのあと、ブローは水酸化ナトリウム(sodium hydroxide)を添加した次亜塩素酸ナトリウム(sodium hypochloride)などの適当な洗浄溶液で洗浄される。この位置にあるミキサはパッファ内の磁性粒子を分散させる。そのあと、再懸濁されたパッファは転送手段32まで引き上げられる。転送手段は再位置付けられ、反応槽の抜き出された内容物は容器269に挿入される。この処置のあと、キャリアはインレット室に戻される。

これをインレット室に戻すための機構は、キャリアをインレット室から処理室へ移動させる移送機構とほ

ぼ同じであるが、前述したように逆の働きをする。これはその一部が第8図に示されている。第8図に示すように、キャリア12はピン400によって駆動されて、キャリア移送手段402からインレット室へ送り込まれる。この時点で、キャリア402は反転し、処理室へ戻る。レバー・アーム404はスライダ機構406に取り付けられ、ブリー401に巻き付けられたワイヤ408によって作動する。ワイヤ408の他端はキャリア・ドライブ402に接続され、キャリアが処理室へ戻ると、ワイヤが緊張して、レバー・アーム404を引っ張ってキャリア12に突き当たらせ、キャリアを破線で示す位置414に移すようになっている。スプリング414がスライダ・アーム406に装着され、キャリア・ドライブ402が再びインレット・エリアに戻ったとき、スライダ・アームとレバー404を引込み位置に復帰させるようになっている。

本発明の装置は単一の時間テンプレートを使用して免疫検定物を処理する。各検定で行われるオペレーションは一定のシーケンスに従って行われ、一定のタイミング・サイクルによって制御される。このオペレーション・シーケンスは位置#1（第1図）から始まり、そこで患者の試料、試薬および磁性粒子が混合されて検定が開始される。位置#2〜#7は培養ステーションである。これらのステーションを通過した検定物は設定温度37℃で6サイクルに相当する培養を

受けることになる。検定物が位置#8と#9へ進むと、2重洗浄ステーションで合計3回の洗浄を受けることになる。消耗物(consumable)は、位置#10の排出ステーションへ進むとき「乾燥」状態のままになっている。位置#10で磁性粒子上の捕獲された分析物は再懸濁されたあと、キャリア内のaca(登録商標)バックに注入される。

検定物は組立てライン式で走行していくので、ステーションはそのタスク(作業)別に分かれており、独立に動くようにプログラムされている。第13A図～第13G図のフローチャートは、測定装置の処理構造を示している。これらのフローチャートは、CPUをプログラムするときの基礎となるものである。

フローチャートの説明

第13A図は処理の概要図である。5つのタスクが示されている。つまり、方式デコード・タスク、投入および排出ステーション・タスク、洗浄ステーション・タスク、培養タスクおよび移送タスクは始動と同時に開始される。始動されると、これらのタスクは独立したエンティティとして稼働するようになっていく。これらのタスクの開始と並行して、方式処理キュー(待ち行列)とタスク・ステータス・フラグはメモリに入れておく必要がある。

第13A図に示す処理ループが開始すると、入力トレイ・エリア10と処理室(位置#1～#10)は、試料を

収めているキャリアが測定装置にあるかどうかをチェックされる。入力トレイは処理待ちにあるキャリア12を検出するセンサ(図示せず)を備えている。キャリア12は処理室でそのサイクルを開始すると、方式処理キューはそのキャリアのロケーションを記録しておく。処理待ちまたは処理中のキャリアがあると、4つのタスク、つまり、方式デコード、投入および排出ステーション、洗浄ステーションおよび培養は、キャリア・ロケーションが処理領域にあるかどうかをチェックする。もしあれば、タスクはビジー(busy)ステータスをセットし、処理に進み、処理が完了するとそのステータス・フラグをクリアする。すべてのタスクに開始信号が与えられると、処理ループは1サイクル時間の間待ちに置かれる。このオペレーションは第13A図に示されている。点線は、主処理ループから異なるタスクへの信号の流れを示している。1サイクルの待ちが終わると、ループは各タスクのステータス・フラグをチェックすることから続ける。すべてのタスクが完了していれば、移送タスクが開始され、キャリアを次の位置へ前進させ、キャリア・ロケーションが方式処理キューで更新される(第13G図)。しかし、ビジー・タスクがあれば、システムはサイクル・タイム・エラーを出し、1秒間待ってからすべてのタスクのステータスを再チェックする。キャリアを次の位置へ前進させると、主処理ループは、すべてのキャリア

が処理されるまで初めからやり直すことになる。

第13B図は、方式デコード・タスクのフローチャートを示している。入力トレイに未処理のキャリアがあると、方式デコード・タスクはそのビジー・フラグを立てる。aca(登録商標)バックがデコードされ、そのキャリア12がどの方式タイプを収めているかが判断される。この方式タイプから、システムは方式固有のパラメータをメモリ・ストレージから取り出す。この情報は方式処理キューに入れられ、その試料のキャリア位置が0にセットされる。この時点で、キャリア12は直線移送手段(第5図)が方式処理キューに置かれているキャリア・ロケーションを前進させ、投入タスクがそれをシャトルして処理室18に入れるまで待ちに置かれることになる。方式デコード・タスクのビジー・ステータスはリセットされる。これで、方式デコード・タスクは終了する。

第13C図と第13D図は、投入および排出ステーションのフローチャートを示している。投入および排出ステーションは同一の高精度流体供給ポンプを共用しているので、資源使用で競合が起こらないようにタイミングの調整が必要である。この理由から、処理サイクルはさらに2つの半サイクルに分割されている。最初の半サイクルは排出ステーション処理に割り当てられ、次の半サイクルは投入ステーションに割り当てられている。このタスクが開始信号を受信すると、キャ

リア12が存在するかどうかを調べるために方式処理キューをチェックする。キューに置かれたキャリア・ロケーション=1ならば、デコード・エリア14のキャリア12はシャトルされて位置#1に移り、そこで余熱ユニットは反応槽を培養室温度付近までにする。

排出ステーションが割り当てられた半サイクル・タイムに処理を終えていない場合には、排出ステーションによってセットされ、リセットされる投入スタンドバイ・フラグが投入ステーションの待ちのあとモニタされて、資源の競合が起こらないようにされる。次の半サイクルまで待ったあと、スタンドバイ・フラグがポンプ資源が空きになったことを示していると、投入アームは方式固有の流体量をキャリア上のaca(登録商標)試料カップから吸引し、方式固有の試薬量を消耗品カラー・ウェル(consumable collar well)から吸引し、両者を反応槽センタ・ウェルに供給することを始める。投入アーム・ニードルはその時点で洗浄される。投入ステーション・ビジー・フラグはリセットされる。ステーション#1が稼働中に、キャリアがステーション#10に存在していれば、排出ステーションはそのビジー・フラグを立て、投入ステーション・スタンドバイ・フラグもセットする(第13D図)。このスタンドバイ・フラグによって、投入ステーションはポンプ資源が使用中(ビジー)であることを知ることができる。フラグがセットされると、排出ステーショ

ン・ニードルは方式固有の再懸濁バッファ量を反応槽のセンタ・ウェルに供給する。ミキサ（第6図）は一方方向にスピンして磁性粒子を再懸濁させる。そのあと、ミキサは反対方向にスピンして後退する。排出ステーション・ニードルは方式固有の磁気再懸濁量をピックアップし、それを方式固有の再懸濁バッファ・チェイス(chase)量と一緒にaca(登録商標)バック269に投入する。そのあと、装置はニードルを洗浄する。ニードル洗浄ルーチンが完了すると、投入スタンドバイ・フラグがリセットされる。これにより、投入ステーションはその処理を開始することが可能になる。この時点で、キャリア12は解放されて、処理室18から出されることになる。キャリア12が出されると、排出ステーション・タスクは完了する。投入と排出ステーションのステータス・フラグが共に完了したことを示していると、投入／排出タスクは完了し、終了する。

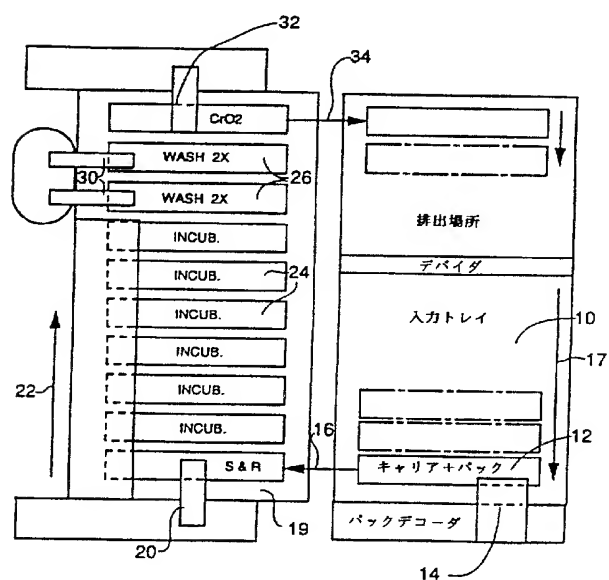
第13E図は、位置#8と#9の2重洗浄ステーションのフローチャートを示す図である。洗浄ステーションは主処理ループから開始信号を受信すると、方式処理キューをチェックして、位置#8と#9が一杯になっているかどうかを調べる。キャリア12がどちらかのステーションにあれば、洗浄ステーション・タスクはビジー・フラグを立てる。各洗浄ステーションは2つの吸引-供給サイクルを経て、3回の完全なクリー

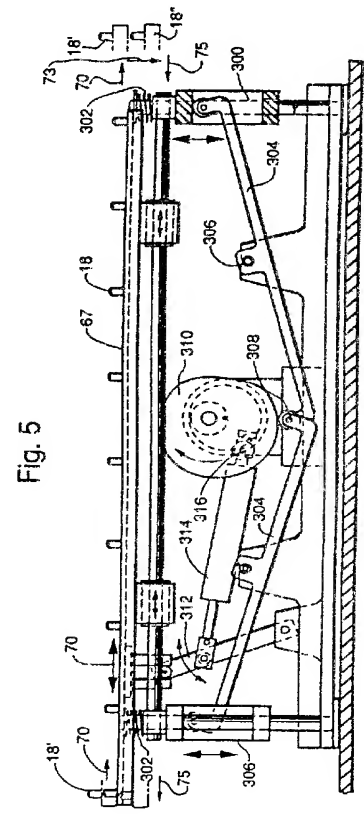
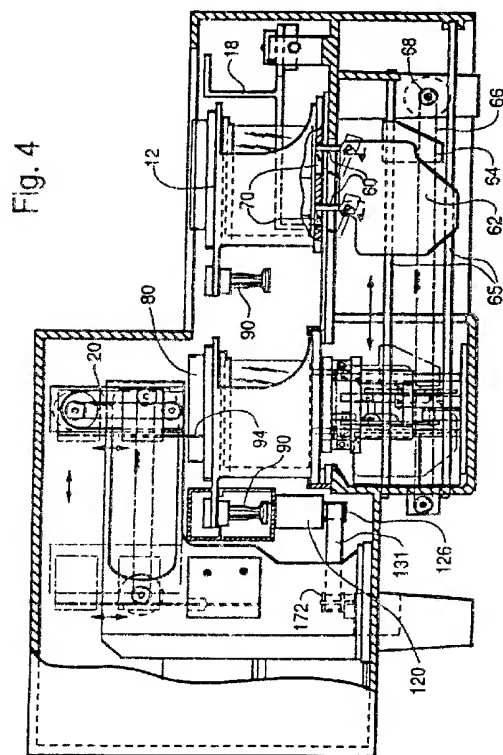
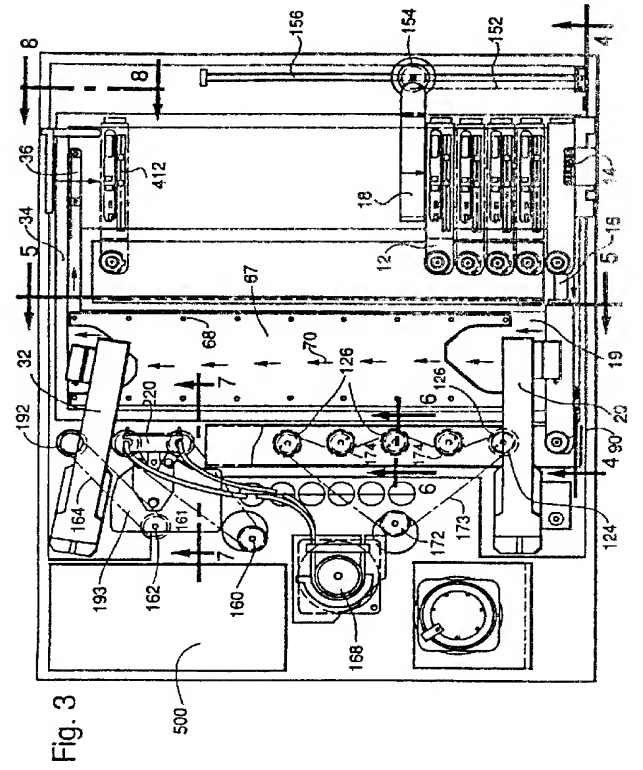
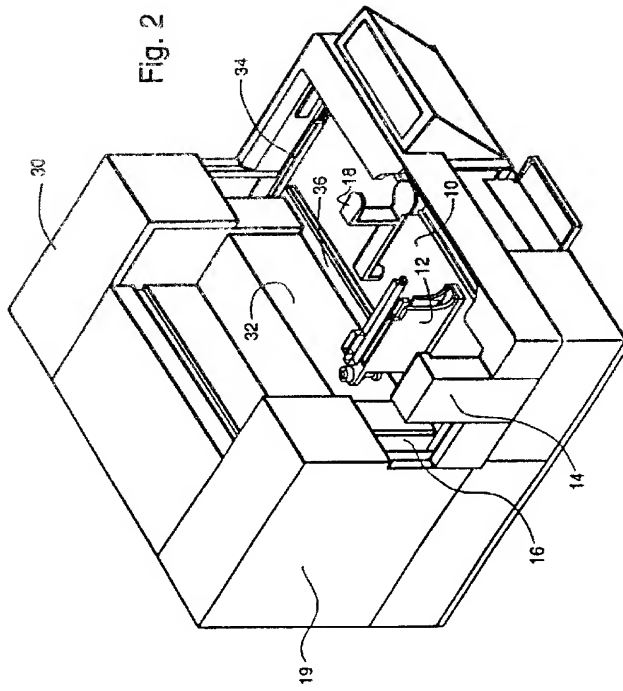
ン洗浄を行う必要がある。そこで、最初のオペレーションでは、ループ変数が1にセットされる。次に、マグネットが移動して消耗品に突き当たり、磁性粒子分離プロセスを開始する。磁場が磁性粒子を吸引して反応槽壁に突き当たるようにベレットに入れるまで数秒間待ってから、洗浄ステーション・タスクは蠕動ポンプを始動して、「汚れた」流体を抜き出す。位置#8と#9の吸引ラインのバルブが開き、洗浄プローブが消耗品内に挿入される。ポンプが消耗品を乾燥状態で吸引するまで数秒間待ってから、ステーション#8と#9は検定物が存在するかどうかチェックされ、どの供給ラインが吸引ラインと一緒にオープンしてプローブのリンスが可能であるかが判断される。ステーション#9では、さらに要求されることは、供給ラインがオープンする前に、これを最初の洗浄ループにすることである。これは、反応槽を第2洗浄ステーションから乾燥状態で出して、再懸濁バッファが位置#10の排出ステーションで追加できるようにする必要があるためである。供給ラインが設定したリンス時間の間開いたあと、吸入ライン・バルブが閉じられる。供給ラインは、所定の新洗浄バッファ量を供給するまで開いたままになっている。その後、供給バルブは閉じられ、ポンプは停止され、マグネットとプローブが引き出される。洗浄ステーションのミキサはその上昇位置までスピンされて、新洗浄バッファ内で磁性粒子を再

懸濁させる。そのあと、ミキサは逆方向にスピンされ、後退する。以上でループは完了する。ループ・カウンタはインクリメントされる。この洗浄シーケンスは次の吸入-供給サイクルで再び開始される。第2サイクルが完了すると、洗浄ステーション・タスクは完了し、終了する。

第13F図は、培養タスクのフローチャートを示す図である。このタスクは主処理ループから開始信号を受信すると、位置#2、#4および#6にキャリアがあるかどうか方式処理キューをチェックする。キャリアがこれらのステーションのいずれかにあれば、培養ステーション・ビジー・フラグがセットされ、培養ミキサは20秒間スピンしてクローム粒子を試料と共役試薬混合物内で分散状態に保つ。位置#2では、このミキシングは、消耗物センタ・ウェル内のタブレットの分解を助けるためにも必要である。20秒が経過すると、ミキサは反対方向にスピンして下方位置まで後退する。培養温度はエレクトロニック・ハードウェアで制御されるので、培養タスクは温度制御を気にする必要がない。この時点で、培養タスクはビジー・フラグをリセットすると、終了する。

Fig. 1





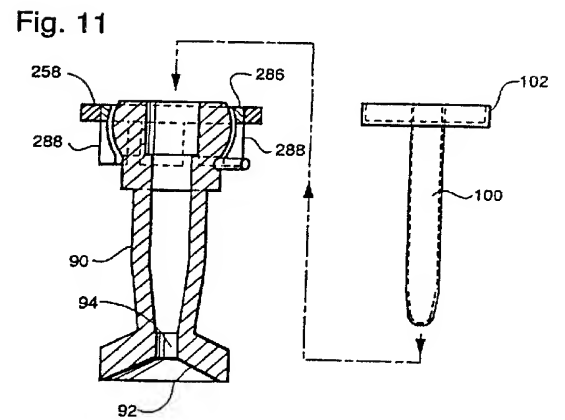
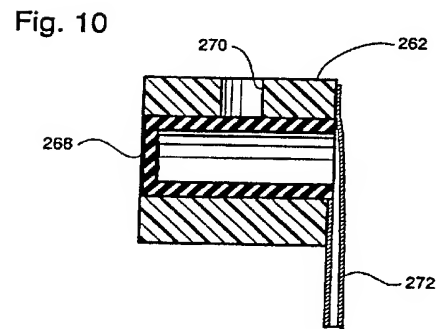
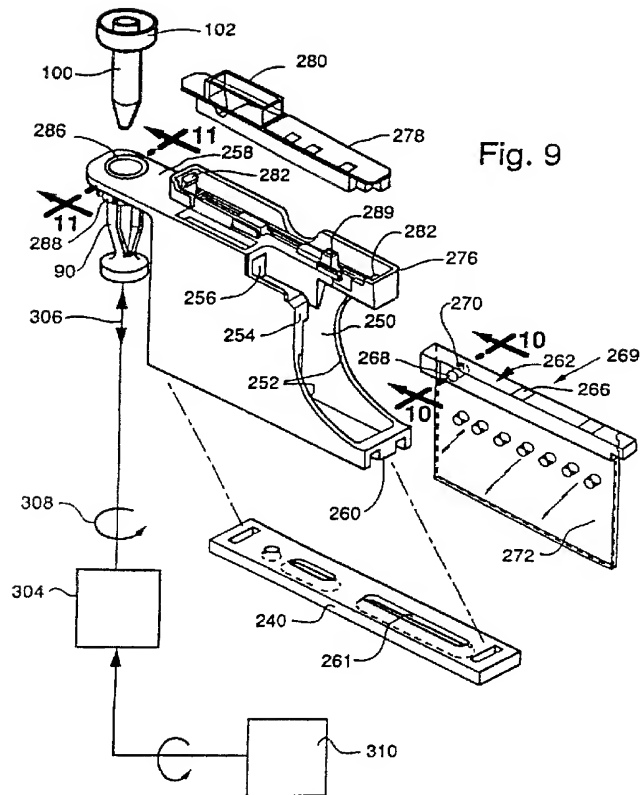
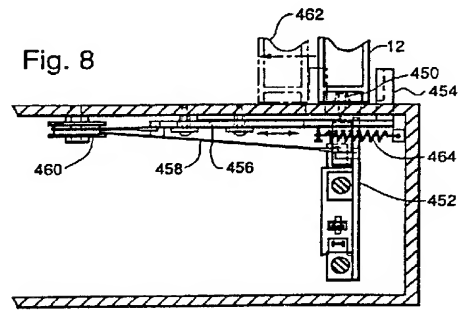
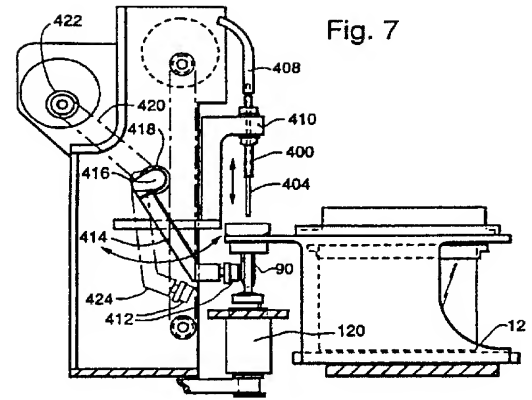
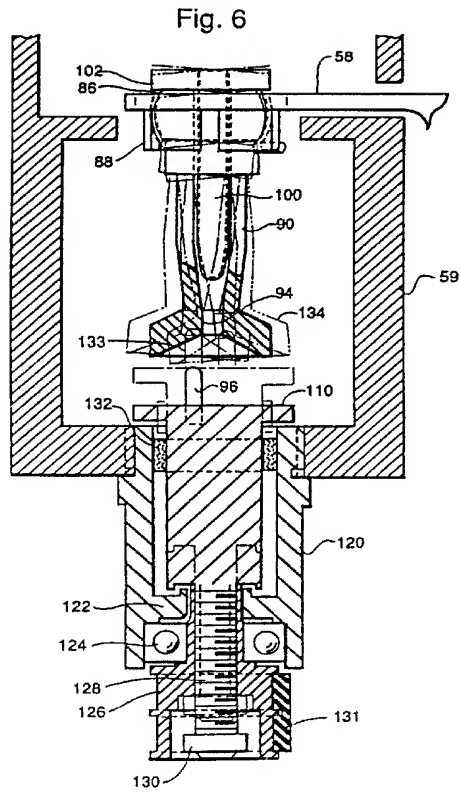


Fig. 12

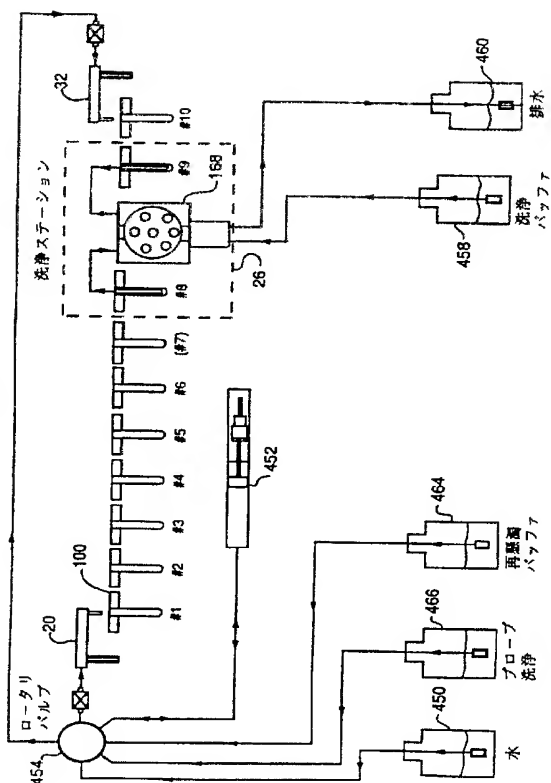


Fig. 13A

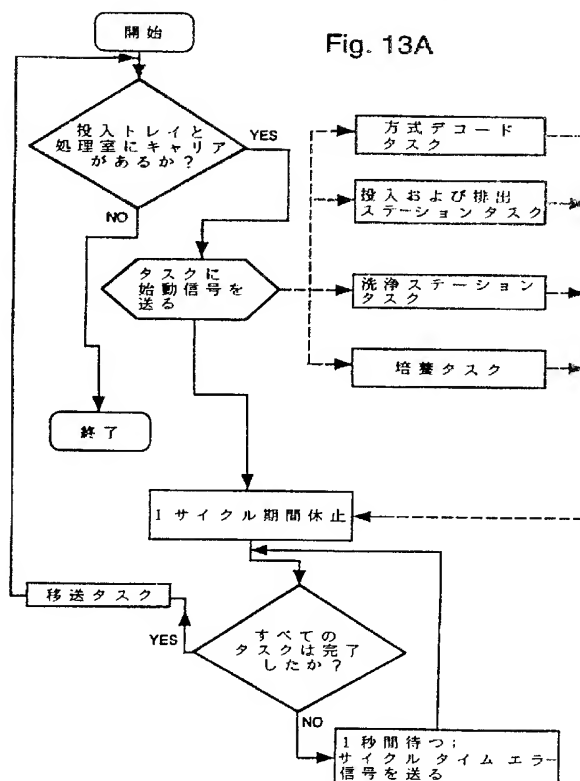


Fig. 13B

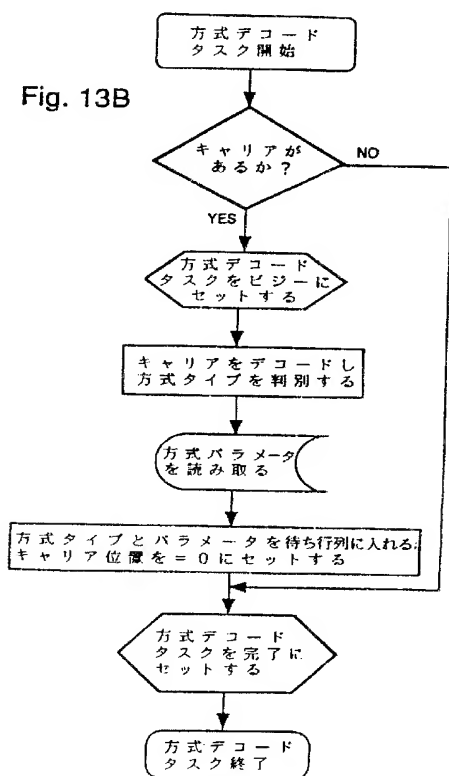


Fig. 13C

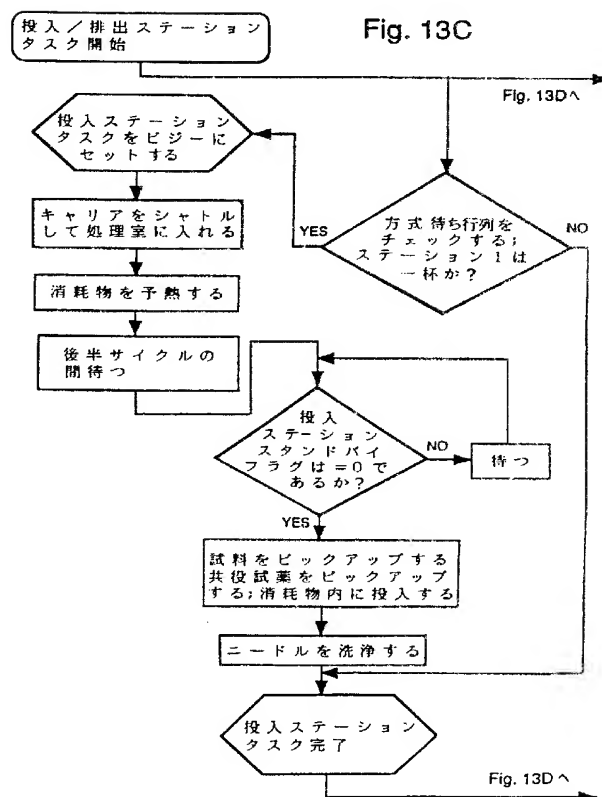


Fig. 13D

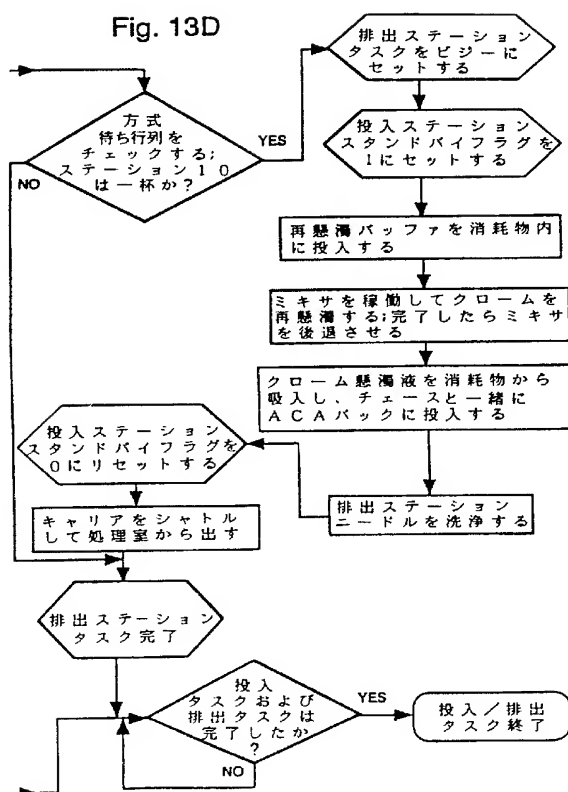


Fig. 13E

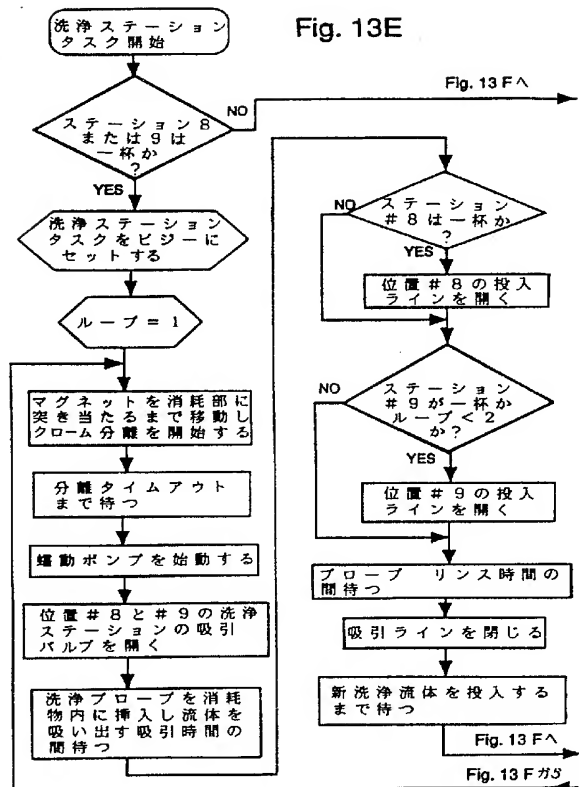


Fig. 13F

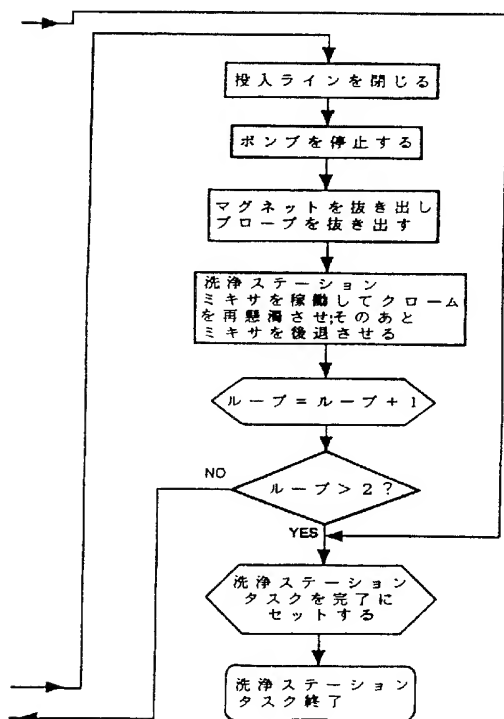


Fig. 13G

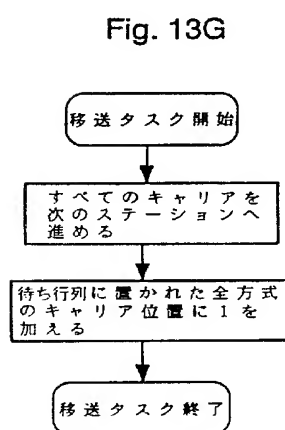
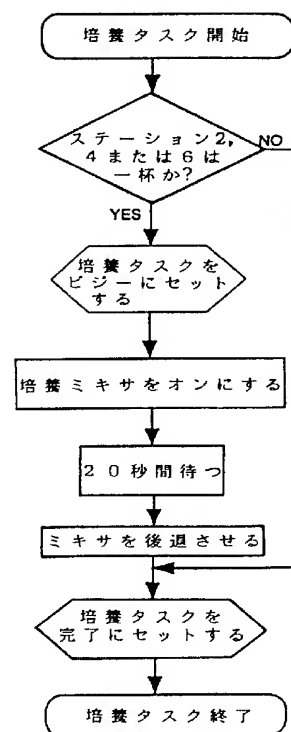


Fig. 13H



國際調查報告

International Application No. PCT/US 92/06058

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification, where appropriate, and the art)

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

IPC5: G 01 N 35/02

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Number?

Classification System: G 01 N

Classification Symbols:

Documentation searched other than Minimum Documentation to the extent that such documents are included in Fields Searched?

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category	Citation of Document ¹⁾ with indication, where appropriate, of the relevant passages ²⁾	Relevant to Claim No. ³⁾
A	EP, A2, 0314525 (HAK, ERWIN A.) 3 May 1989, see column 5, line 7 - line 30; figures 1-3	1-21

A	EP, A2, 0356250 (EASTMAN KODAK COMPANY) 28 February 1990, see figures 1-6	1-21

A	GB, A, 2199407 (GENETIC SYSTEMS CORPORATION) 6 July 1988, see figures 1-5, 11	1-21

A	GB, A, 2239093 (KABUSHIKI KAISHA NITTEC) 19 June 1991, see page 12, line 11 - line 17; page 13, line 13 - page 15, line 14; page 17, line 6 - page 18, line 43; figures 1, 2, 6	1-21

* Special categories of cited documents:¹⁾

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"P" prior document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims²⁾ or which is cited to establish the applicant's date of invention or other special reason for examination

"O" document reported to be over the prior art, not available or other reasons

"F" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"X" later document published after the international filing date or priority date and not to conflict with the applicant but filed to understand the principle or history underlying the invention

"Z" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered as involving an inventive step with the document is combined with one or more other such documents, each combination being considered to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of Actual Completion of the International Search: 4th November 1992

Date of Mailing of the International Search Report: 13 NOV 1992

International Searching Authority: NITs, Enns

EUROPEAN PATENT OFFICE

Form PCT/ISA/210 (Legend: March 1992)

International Application No. PCT/US 92/06058

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category	Citation of Document ¹⁾ with indication, where appropriate, of the relevant passages ²⁾	Relevant to Claim No. ³⁾
A	FR, A1, 2591344 ("S.O.F.I.S." SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'INSTRUMENTATION SCIENTIFIQUE) 12 June 1987, see page 6, line 14 - page 7, line 9; figures 4, 5	1-21

A	Patent Abstracts of Japan, Vol 13, No 87, P835, abstract of JP 63-271164, publ 1988-11-09 (SHIMADZU CORP)	1-21

Form PCT/ISA/210 (Continued sheet) (January 1992)

國際調查報告

PCT/US 92/06058

SA 62971

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/09/92.

The European Patent Office is in no way liable for discrepancies which may arise for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A2- 0314525	03/05/89	JP-A- 1153999	16/06/89
EP-A2- 0356250	28/02/90	US-A- 5008082	16/04/91
GB-A- 2199407	06/07/88	AU-B- 613881	15/08/91
		AU-D- 8040787	05/05/88
		RE-A- 1001048	20/06/89
		CH-A- 675635	15/10/90
		DE-A- 3736632	19/05/88
		FR-A- 2606156	06/05/88
		JP-A- 63259468	26/10/88
		LU-A- 87032	08/05/89
		NL-A- 8702591	16/05/88
		SE-A- 8704230	01/05/88
		US-A- 5096670	17/03/92
GB-A- 2239093	19/05/91	FR-A- 2655426	07/06/91
		JP-A- 3208278	11/09/91
		JP-A- 3210883	13/09/91
		JP-A- 3212875	18/09/91
		JP-A- 3231205	15/10/91
		JP-A- 3175361	30/07/91
FR-A1- 2591344	12/06/87	NONE	

For more details (and this annex) see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/92

P.O. FORM 20176

フロントページの続き

(72)発明者 ナース, コリン, エイ.
アメリカ合衆国 19702 デラウエア州
ニューアーク ファン コート 1

(72)発明者 ウォン, キン, ダブリュ.
アメリカ合衆国 19703 デラウエア州
クレイモント コート ストリート 3033

(72)発明者 ズック, ボウル, ジェイ.
アメリカ合衆国 19352 ペンシルバニア
州 ニューロンドン リンカン ユニバー
シティ ウォルナッツ ドライブ 5

(72)発明者 バーンスタイン, ロバート, エリック
アメリカ合衆国 21915 メリーランド州
チェサピーク シティ ジョージ スト
リート 111